

Perché gli estrogeni sono usati raramente nel trattamento della depressione nelle donne?

J. STUDD

La breve risposta a questa domanda potrebbe essere che non sono efficaci, ma ciò non corrisponde a verità. È molto più probabile che, per quanto riguarda questo comune disturbo, tra psichiatri e ginecologi/endocrinologi stia scoppiando una guerra per il "controllo del territorio". Poiché le donne depresse gravitano normalmente sul loro medico di famiglia e sugli psichiatri, di solito la terapia di prima linea è l'intervento psichiatrico, antidepressivi inclusi. Tuttavia, ci sono donne depresse che nella loro anamnesi patologica hanno delle caratteristiche particolari che le rendono assai adatte alla estrogenoterapia, tanto da potersi aspettare una eccellente risposta clinica.

La depressione è più frequente nelle donne che negli uomini, come si rileva dai dati dei ricoveri ospedalieri, dagli studi di comunità, dai tentativi di suicidio o dalla prescrizione di antidepressivi (1). Si discuterà sempre con gli psichiatri, e senza dubbio con le femministe, se alla base di ciò vi siano fattori genetici, ambientali od ormonali, oppure se elementi essenziali di questo eccesso non siano invece, come sostenuto da questi ultimi, lo stile di vita, i problemi domestici e le limitazioni per quanto riguarda la carriera. Nessuno metterebbe in dubbio gli aspetti sociali della depressione, ma il ruolo degli ormoni non viene sufficientemente riconosciuto, nonostante solide evidenze indichino che in molte donne essi sono un fattore eziologico.

L'aumento della depressione nelle donne si verifica in occasione di fluttuazioni ormonali. Essa ha inizio alla pubertà e nell'adolescenza, e dopo 5 anni dalla avvenuta menopausa la differenza tra sessi non è più presente. La depressione ha luogo nella fase premestruale, durando a volte anche due settimane ogni mese, è rara nel corso della gravidanza, quando i livelli di estradiolo sono alti e stabili, per ripresentarsi solo nel postpartum. Questa depressione del postpartum si verifica fin nel 15% delle donne, può durare anni, e diviene più ciclica con le ricorrenze mestruali.

La depressione climaterica ha il suo momento peggiore nei 2-3 anni che precedono la cessazione delle mestruazioni. In effetti, se si domanda alla donna quarantacinquenne depressa quando si era sentita bene l'ultima volta, la risposta è spesso durante l'ultima gravidanza, molti anni prima. Dopo il parto era comparsa la depressione, e a essa avevano fatto seguito periodi di riacutizzazione ciclica premestruale, che erano divenuti più costanti con l'avvicinarsi della menopausa. Queste pazienti rispondono bene a dosi moderatamente elevate di estrogeni transdermici. Purtroppo, l'associazione della depressione con questi eventi della vita riproduttiva viene raramente ricercata nell'anamnesi raccolta dagli psichiatri. Analogamente, l'indagine su quanti giorni ogni mese una donna si sente bene rivela non soltanto la gravità del suo disturbo con la sindrome premestruale, le cefalee premestruali e i cicli dolorosi, ma avvalora anche la natura ciclica e ormonale del problema.

Pertanto, questa triade di depressione ormone-correlata – depressione premestruale, depressione postnatale, e depressione perimenopausale – si verifica spesso in una stessa donna vulnerabile. La denominazione giusta dovrebbe forse essere quella di "depressione dell'epoca riproduttiva".

Il primo studio in doppio cieco condotto da Kleiber et al. (2), con dosi giornaliere molto alte di 5-25 mg di Premarin in un gruppo misto di pazienti con depressione ricorrente severa, evidenziò una notevole significativa risposta al trattamento attivo. Tuttavia questo studio un po' bizzarro ma prezioso con alte dosi di estrogeni non

è stato replicato: Montgomery et al. (3), usando impianti di 100 mg di estradiolo, che avrebbero prodotto livelli plasmatici di circa 600 pmol/L, ha ottenuto un significativo effetto favorevole sulla depressione di donne in perimenopausa, ma non di donne in postmenopausa. Il miglioramento non era transitorio, essendosi mantenuto per tutti e 23 i mesi di durata dello studio.

Schmidt et al. (4) hanno ripetutamente dimostrato l'associazione di depressione premenstruale e depressione climaterica, e hanno registrato il miglioramento che si verifica per mezzo del trattamento con estrogeni transdermici (5). Non si è trattato in questo caso di un "effetto domino" di attenuazione dei sintomi vasomotori, poiché le pazienti studiate non avevano vampate di calore e sudorazioni notturne. Anche Soares et al. (6) hanno riportato, in numerosi studi, gli effetti favorevoli di 100 µg di estrogeni transdermici sulla depressione perimenopausale, indipendentemente dalla esatta diagnosi secondo il DSM-IV.

È stato dimostrato che gli estrogeni transdermici, alla dose di 200 µg, 2 volte la settimana, sono più efficaci del placebo nella depressione postnatale (7), ed è incomprensibile che questo studio, che risale al 1996, non sia stato più ripetuto. O esso era perfetto e non aveva bisogno di conferma, oppure gli psichiatri che hanno a che fare con questa patologia preferiscono le loro unità materno-infantili, la psicanalisi e la terapia antidepressiva, piuttosto che prendere in considerazione il logico fattore causale della riduzione degli estrogeni. L'eziologia ormonale della depressione postnatale ha ricevuto supporto da un esperimento di Bloch et al. (8), che per mezzo di manipolazioni ormonali hanno creato una condizione di pseudogavidanza in donne con o senza una storia di depressione postnatale. Quando gli ormoni furono sospesi, 5 delle 8 donne con anamnesi positiva per depressione postnatale svilupparono una depressione, contro nessuna di quelle con storia negativa.

La frequente condizione della sindrome premenstruale (PMDD, *PreMenstrual Dysphoric Disorder*), con i suoi problemi psichiatrici di depressione, irritabilità e comportamento irrazionale, e i suoi sintomi somatici di mastalgia e senso di ripienezza, sono chiaramente in relazione con le modificazioni ormonali che seguono l'ovulazione. Ne deriva che elemento essenziale del trattamento è la soppressione dell'ovulazione e delle cicliche modificazioni ormonali responsabili dei sintomi ciclici della PMDD. Per far ciò si può ricorrere agli analoghi GnRH (9), creando una temporanea menopausa medica, o agli estrogeni transdermici alla dose di 200 µg, 2 volte la settimana, che in un trial crossover rispetto al placebo si sono dimostrati in grado di migliorare ogni cluster di sintomi di Moos (10). Questo trattamento è tanto efficace quanto logico, ma non praticato dagli psichiatri. Basato sulla soppressione dell'ovulazione e dei sintomi ciclici, esso è sicuro, semplice, e di successo. Esso dovrebbe essere, secondo molti ginecologi, la terapia di prima scelta, qualora si cerchi un trattamento farmacologico. Ancora una volta, questo studio, pubblicato su *Lancet*, non è stato ripetuto. Perché è perfetto o per paura dei risultati?

La maggior parte dei "menopausologi" vedono molte donne con depressione ricorrente, ciclica o climaterica, che sono state sottoposte alla gamma completa degli interventi psichiatrici, quando la terapia estrogenica sarebbe stata una terapia più logica e più efficace. Queste donne vengono ancora sottoposte alla terapia elettroconvulsivante, e la maggior parte di esse sono trattate con gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI, *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*), con spiacevoli effetti sul peso corporeo e sulla libido. In breve, ci rendiamo conto di una cattiva gestione delle donne, ai limiti dello scandalo.

È vero che gli effetti favorevoli degli estrogeni non sono universalmente accettati, e che molti ritengono che essi sono utili nell'umore depresso, ma non nella depressione (11). In effetti, sarà difficile per un ginecologo affermare in lavori scientifici di aver formulato una precisa diagnosi di depressione, ed è per questo motivo che tutti gli studi che abbiamo citato hanno tra gli Autori degli psichiatri, esperti nel loro campo, per valutare la condizione e la risposta clinica. Ma dubbi restano ancora, in molti medici pratici, per quanto riguarda l'efficacia degli estrogeni nella depressione.

Sarebbe opportuno chiarire questo punto con ulteriori studi sugli estrogeni, preferibilmente per via transdermica, nelle conduzioni comuni della depressione premenstruale e della depressione perimenopausale.

Bibliografia

1. STUDD J, PANAY N. *Hormones and Depression in Women*. Climacteric 2004; 338-346.
2. KLAIBER EL, BROVERMAN DM, VOGEL W, KOBAYASHI Y. *Estrogen therapy for severe persistent depressions in women*. Arch Gen Psychiatry 1979;36:550-554.
3. MONTGOMERY JC, APPLEBY L, STUDD J, et al. *Effective Estrogen and Testosterone Implants on Psychological Disorders in the Climacteric*. Lancet 1987;8528:297-299.
4. RICHARDS M, RUBINOW DR, DALY RC, SCHMIDT PJ. *Premenstrual Symptoms and Peri-Menopausal Depression*. Am J Psychiatry 2006;163:133-137.

Perché gli estrogeni sono usati raramente nel trattamento della depressione nelle donne?

5. SCHMIDT PJ. *Mood, Depression and Reproductive Hormones in the Menopausal Transition*. Am J Med, 2005;118:54-58.
6. SOARES CN, JOFFE H, STEINER M. *Menopause and Mood*. Clin Obstet Gynecol 2004;47:576-591.
7. GREGOIRE AJ, KUMAR R, EVERITT B, HENDERSON AF, STUDD JW. *Transdermal Estrogen for the Treatment of Severe Post-Natal Depression*. Lancet 1996;347:930-933.
8. BLOCH H, SCHMIDT PJ, RUBINOW DR. *Effects of gonadal steroids in women with a history of Post-Partum Depression*. Am J Psychiatry 2000;157:924-930.
9. LEATHER AT, STUDD JW, WATSON NR, HOLLAND EF. *The treatment of severe premenstrual syndrome with goserelin, with and without 'add-back' estrogen therapy*. Gynecol Endocrinol 1999;(1)48-55.
10. WATSON NR, STUDD JW, SAVVAS M, GARNETT T, BABER RJ. *Treatment of severe premenstrual syndrome with estradiol patches and cyclical oral norethisterone*. Lancet 1989;2:730-732.
11. *Consensus statement on hormone replacement therapy from the Royal College of Physicians, Edinburgh, 2003*. J R Col Physicians, Edin, 204-34 (supplement 13) 1.

(Da GynEndo News Ottobre 2006)
